

Levo dopa en espasmo hemifacial. Una alternativa terapéutica

Rebeca O. Millán-Guerrero,* Enrique Tene-Pérez,** Benjamín Trujillo-Hernández**

Recepción versión modificada: 28 de marzo de 2000

aceptación: 5 de abril de 2000

Resumen

Objetivo: se hace una revisión de la enfermedad a través de la literatura existente y se propone una alternativa terapéutica sintomática para el espasmo hemifacial.

Material y método: a tres pacientes, con un curso de cinco años con la enfermedad, se les administró una tableta de 25/250 mgs carbidopa/levodopa cada 12 h. En el diseño de ensayo cruzado, los pacientes fueron su propio control. La fase inicial del tratamiento tuvo duración de un mes y al término de este lapso les fue suspendido. En período igual se les dio placebo, luego se les reinstaló levodopa.

Resultados: después de dos semanas de tratamiento con levodopa, el aspecto sintomático del espasmo desapareció en los pacientes, pero al intercambiar el fármaco por placebo, el espasmo reapareció. Durante cuatro años los pacientes han continuado el tratamiento con carbidopa/levodopa, dos tabletas cada 12 h y la reducción del espasmo hemifacial oscila entre 75%.

Conclusiones: recomendamos el uso de carbidopa/levodopa en el tratamiento de espasmo hemifacial como una alternativa terapéutica más al alcance de estos enfermos.

Palabras claves: Espasmo hemifacial/Levodopa

Summary

Objective: After reviewing the existing literature on the subject, a therapeutic, symptomatic alternative in the treatment of hemifacial spasm is proposed.

Material and method: Three patients, all with a 5-year history of hemifacial spasm, were given one 25/250-mg tablet of Levodopa/carbidopa every 12 h. In a cross-over study, the patients were their own controls. The initial treatment phase lasted 1 month, at the end of which treatment was suspended. For an equal amount of time, the patients were given a placebo, after which they were again given Levodopa.

Results: After a 2-week period of treatment with Levodopa, the symptomatic aspect of the spasm disappeared in the patients. Upon replacing the drug with the placebo, the spasm reappeared. The patients have since been receiving the treatment with Levodopa, one tablet every 12 h, for a period of 4 years and the reduction of the hemifacial spasm has oscillated at 75%.

Conclusion: We suggest the use of Levodopa/carbidopa in the treatment of hemifacial spasm as a therapeutic alternative. This treatment is within the patients' economic reach and more importantly allows them to once again lead normal lives.

Key Words: Hemifacial spasm, Levodopa

*Servicio de Neurología.

**Unidad de Investigación Médica, Hospital General de Zona UMF 1 IMSS, Colima, Col.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Rebeca O. Millán Guerrero, J. Jesús Ponce 538, Lomas de Circunvalación 28010 Colima, Col. Tel (331) 41757, Fax 331 41757

Introducción

El espasmo hemifacial (EHF) se caracteriza por un movimiento unilateral de la cara desordenado e involuntario. Las sacudidas espasmódicas corren a través de los músculos inervados por el séptimo nervio craneal; aparece de súbito y aún no se conoce la causa que lo desencadena. A pesar de los esfuerzos del paciente, el número de los ataques y la severidad vienen en aumento.¹

En 1875, Schulte lo describe por vez primera. La edad de aparición va de 17 a 70 años, con una media de 45 y tiene un predominio de 3:2 en la mujer frente al hombre. Aunque en la mayoría de los casos ocurre en los adultos, los niños no están exentos.^{2,3} Se cuenta con reportes de casos familiares, evidencias de poco soporte para considerarlo hereditario. Son muy aislados los casos de espasmo facial bilateral, pero existen. De acuerdo a estudios epidemiológicos practicados en Estados Unidos,⁴ la enfermedad mantiene una incidencia de 0.5/100,000 en el grupo de 20 a 30 años, 1.5/100,000 en el de 40 a 50 años; 2.4/100,000 en el de 60 a 79 años. En general, es de 0.74/100,000 en hombres y de 0.81/100,000 en mujeres.⁵

El espasmo hemifacial inicia con mayor frecuencia en el músculo orbicular del ojo y se expande hacia abajo hasta envolver a los músculos faciales; el espasmo hemifacial típico, inicia en los músculos faciales y transcurre hacia la parte inferior, donde incluye también a la boca; aparece en cada episodio la contracción involuntaria intermitente, y puede cambiar a paroxismos o contracción tónico-clínica, a veces el platismo se ve comprometido.² Alrededor de 15% de los pacientes resultan afectados también del músculo frontal. Cuando se involucra el músculo estapedio, en el oído ipsilateral pueden presentarse sonidos con espasmos graves. El EHF aparece en ocasiones durante el sueño y despierta al paciente, se exacerba por fatiga, tensión o aumento en la actividad de la expresión facial; el alivio suele ocurrir con el consumo moderado de alcohol o con mantener la posición supina. Los movimientos involuntarios de la cara tienen un impacto psicosocial de gran envergadura en algunos pacientes afectados: se aíslan de su núcleo social, crean conflictos en su relación interpersonal,⁵ se ausentan del trabajo por períodos largos o lo abandonan. En casos en que el

espasmo ocular ha sido demasiado agresivo, a unos se les dificulta leer o ver televisión; a otros, cuando el espasmo abarca la visión binocular, manejar su automóvil.

Antes de contar con la Tomografía Axial Computada (TAC), el espasmo hemifacial era del todo idiopático. Ahora, sin embargo, se admite que estructuras vasculares, un bucle vascular,⁶ atraviesa las raíces del séptimo nervio facial provocando la afección; cuando los vasos se separan de este cruce, ésta tiende a mejorar o desaparece.

En la actualidad se conocen cuatro supuestos sitios que dan origen al EHF. El primero se localiza por encima del núcleo del nervio facial; el segundo, difundido por Watenberg en 1952, se asocia con una excitación del núcleo; el tercero, que los otorrinolaringólogos describen como una lesión, se presenta en el canal del nervio, debido a que se ha detectado edema segmental en esta área durante la descompresión quirúrgica; y el cuarto, pregonado por Gardner y Sava, se ubica en la salida de la raíz del nervio facial, en el área del puente, y está considerado como el punto más común de daño. Janetta se ha encargado de popularizar este último sitio. A pesar de los anteriores intentos por dar una localización exacta de la lesión, permanece aún desconocida.² Puede tener causas diversas; la más común es la compresión vascular por arterias o venas pequeñas en la zona de salida del VII nervio craneal, porción que parece ser, de manera muy particular, susceptible a la compresión.⁶ La relación más común de los vasos es: la arteria cerebelosa antero-interior (AICA), en 34%; la arteria cerebelosa postero-inferior (PICA), la arteria acústica o arteria auditiva interna y, a veces, venas que atraviesan.^{7,5}

Cuando al EHF le acompañan lesiones de nervios craneales bajos, con frecuencia predispone a suponer que hay una lesión en el receso cerebelopontino: tumor del nervio acústico que se presenta en 0.3 a 2.5% de los casos de EHF. Otras lesiones observadas en forma esporádica, son: aneurismas de la circulación posterior, malformaciones arteriovenosas, meningioma, tumor metastásico, lipoma,⁸ aracnoiditis crónica o colesteatoma del hueso temporal.⁷

La fisiopatología del espasmo hemifacial está sujeta a un continuo debate, y sin embargo no hay quién conozca su origen preciso. Aunque están

dividas las opiniones en tomo a su etiología,² no todo daremos por perdido si atendemos las tres teorías que intentan explicarla. Un grupo cree que es de origen central: Ferguson propuso, en 1973, que la lesión tenía su punto de partida en el núcleo del nervio facial. Otro grupo de investigadores considera que el trastorno es de causa periférica, ocasionada por compresión del tronco del nervio; esta compresión puede ser, comúnmente por un vaso aberrante en la zona de entrada de la raíz, en el ángulo cerebelopontino o porus interno acústico facial, propuesta hecha por Janetta y Gardner. Se ha creído también, en un pequeño número de casos, que es secuela de una parálisis facial y que se distingue del espasmo verdadero por una parálisis facial residual.

Aunque el diagnóstico de espasmo hemifacial es clínico, y basta con una historia y signos clínicos del paciente, sin diagnóstico electrofisiológico o imagen que confirme,⁴ hay otras pruebas que deben realizarse en la búsqueda de la etiología. Es recomendada, en algunos casos de espasmo hemifacial, la resonancia nuclear magnética de fosa posterior,^{2,4,9} así como cisternografía con metrizamida y estudios de neuroconducción del nervio facial. Cuando se sospeche malformación arteriovenosa, se tendrá que hacer angiografía cerebral carotídea o de fosa posterior.² El diagnóstico diferencial estriba en discinesia facial, contractura facial después de parálisis facial, contractura facial parética espástica en pacientes que han tenido lesiones hemisféricas contralaterales; en blefaroespasma, que afecta en forma bilateral y con predominio en los músculos periorbitales, discinesia orofacial que con frecuencia afecta a ambos lados de la cara, lengua, mandíbula y cuello, tics faciales, tétanos cefálicos.⁴

Con relación al tratamiento del espasmo hemifacial, la respuesta es variada y controversial. Este tipo de enfermos adopta un comportamiento antisocial por su misma condición y busca por todos los medios el alivio a su malestar. Las alternativas terapéuticas propuestas hace varias décadas eran diversas, como lavarse la cara con agua caliente a intervalos regulares, tónicos nerviosos, choques eléctricos. Más tarde, se recomendaron los medicamentos anticonvulsivantes, como difenilhidantoinato, carbamacepina, clonacepam,² baclofen,⁷ felbamato¹⁰ o gabapentina, que resultaban, por lo

general, bien tolerados.¹¹ Pocos son los casos reportados en los que los fármacos disminuyen o eliminan la enfermedad, y tienen eficacia limitada.¹²

Se han recomendado algunos productos microbianos de uso en medicina, como en el caso de la toxina botulínica,¹³ el más conocido y potente veneno usado en espasticidad grave, contractura y enfermedades anormales idiopáticas de músculos voluntarios; espectro que incluye también estrabismo, blefaroespasma, distonía cervical, tortícolis espasmódica, distonía oromandibular, distonía ocupacional, disfonía espasmódica y, actualmente, en espasmo hemifacial. La toxina provoca parálisis flácida porque actúa de manera directa sobre los músculos. Algunos resultados indican que después de una inyección con toxina A se produjo mejoría clínica de 100%.¹³⁻¹⁶ Por lo tanto, la toxina botulínica puede ofrecerse como terapia primaria en espasmo hemifacial por su eficacia ya descrita. Sin embargo, otros autores reportan un beneficio de 70 a 75% y advierten de complicaciones como ptosis, queratitis por exposición, diplopia, epífora y estrabismo, la necesidad de repetir la inyección así como de manera indefinida a diferentes intervalos, por lo que se considera una franca desventaja.¹⁶ El alivio del espasmo ocurre después de 12 a 18 semanas, pero la mayoría de los pacientes requieren de tres a cuatro cursos de inyecciones/año. Ellos perciben que con el tiempo la inyección pierde eficacia y la larga exposición les produce atrofia muscular. La posibilidad de que la exposición de la toxina resulte en formación de anticuerpos o en anafilaxis debe ser considerada. En resumen, la toxina botulínica es ahora el tratamiento estándar en espasmo hemifacial, pero sus efectos son indeseables; se especula acerca de la dosis y el sitio de inyección.¹⁷

Como se puede apreciar, ante el EHF, hasta ahora idiopático, han surgido propuestas que presuponen etiologías y opiniones, a veces en contra punto, de terapias quirúrgicas; a pesar de los grandes esfuerzos, el tratamiento sigue todavía un curso incierto.¹ La decisión, tanto de parte del cirujano como del enfermo, se debe tomar en el momento en que se cuente con los estudios neurológico completo, otológico y, también, TAC de cráneo.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, en algún momento del proceso de búsqueda se propusieron tratamientos muy cruentos: destrucción total o parcial del tronco periférico o de brazos del nervio

facial por exposición quirúrgica o por inyección de glicerol; el espasmo desaparecía durante tres años en 15%, pero dejaba un recurrencia de 60% y una debilidad facial por dos meses. Una parte significativa de los pacientes se rehusaba a continuar el procedimiento por ser muy doloroso.² Otro tipo de tratamiento fue el bloqueo del nervio facial con morfina, iniciado en 1888; más tarde se inyectó una solución de alcohol, de 60 a 80%, en el foramen estilomastoideo hasta que la cara adquiría una parálisis por meses y, bajo estas medidas, el espasmo se ausentaba por uno o dos años.²

En fechas más recientes se ha practicado el bloqueo del nervio facial con el apoyo de guías electromagnéticas, con el mismo propósito, reemplazar el espasmo por paresia se han utilizado también el uso de alcohol o fenol. Setecientos pacientes que fueron tratados de esta forma comprobaron que en un lapso de cuatro a 10 meses el espasmo hemifacial reaparecía, además el procedimiento es doloroso y el enfermo presenta, casi siempre, debilidad facial grave. Una variación del bloqueo con alcohol es la termólisis fraccional percutánea del nervio facial: se inserta una aguja calentada a 55 o 65 grados.² Germán propone la neurotomía selectiva o completa del nervio facial, con o sin anastomosis; las complicaciones de ésta derivan en parálisis total de cara, epífora, ectropión y queratitis, en la mitad de los casos.

En este recuento podemos ver la descompresión de la raíz del nervio facial introducida en 1962 por Gardner y Saya¹⁸ y usada en 1966 por Janetta,¹⁹ con la separación de arteria y nervio, donde se consiguió 85% de recuperación y hubo 3% de fallas en tres pacientes, con recurrencia a tres años. Todos los pacientes muestran franca recuperación después de haber sido intervenidos. Barker presenta un seguimiento de la compresión a lo largo de ocho años con 85% de recuperación total y 5% parcial.⁶

Los resultados que se obtienen con el uso de técnicas intravasculares son pobres cuando tratan de obliterar la malformación entera; las técnicas intervencionistas, en cambio, pueden emplearse, en casos seleccionados, por ejemplo, en la cirugía parcial de la malformación arteriovenosa.²⁰ Las complicaciones quirúrgicas o postquirúrgicas, aunque son raras, no están exentas de hemorragias o vaso espasmos durante el proceso, parálisis facial permanente, stroke y hasta la misma muerte.²¹

Por todo lo anterior, concluimos que la descompresión microvascular facial practicada por cirujanos expertos es segura, debe ofrecerse a los pacientes con espasmo hemifacial porque les da la oportunidad de curarse; para los que representa un alto riesgo la cirugía la opción terapéutica está en el uso de la toxina botulínica. Ambos tratamientos conservan ventajas y desventajas, por eso es importante que el paciente reciba información detallada de los beneficios y riesgos para que considere su decisión.

A pesar de los múltiples tratamientos propuestos y realizados por los expertos en la materia, continúan presentándose enfermos con espasmo hemifacial en los que ya se ha probado alguna opción terapéutica sin conseguir el mínimo alivio a su dolencia. Este artículo describe la respuesta de tres pacientes con espasmo hemifacial que fueron sometidos a diversos tratamientos médicos y rechazaron el procedimiento quirúrgico. En nuestro estudio, la maniobra consistió en suministrarles carbidopa/levodopa por vía oral; medicamento considerado precursor metabólico de la dopamina²² y que se utiliza desde hace varios años en la enfermedad de Parkinson; sus efectos terapéuticos, lo mismo que adversos, son resultado de su descarboxilación hasta dopamina. Cuando se administra por vía oral, se absorbe con rapidez en el intestino delgado y las concentraciones plasmáticas alcanzan su nivel máximo entre 0.5 y 2 h después de la administración de una dosis oral, su vida media en el plasma es breve (una a tres horas). Atraviesa la barrera hematoencefálica y en el cerebro, la levodopa se convierte en dopamina, por descarboxilación. En la práctica médica, la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa) de acción periférica, porque de lo contrario, si se administra la levodopa sola, se descarboxila en el intestino, obteniéndose bajas concentraciones cerebrales, o si se descarboxila a nivel periférico, hay efectos adversos como hipotensión ortostática.

Material y método

A través de nuestro estudio tratamos a tres pacientes con espasmo hemifacial con levodopa/carbidopa, y empleamos un ensayo clínico simple ciego y cruzado, donde el paciente fue su propio control.

Pacientes

Paciente 1: mujer de 53 años. A la edad de 49 años notó movimientos en el lado izquierdo de la cara, sólo alrededor del ojo, luego sobrevino la afectación de músculos faciales interiores y contracciones involuntarias en torno al ojo, y en el avance involucró también el músculo facial ipsilateral. No hubo tinitus o alteraciones auditivas ni síntomas referentes a otros nervios craneanos. Había recibido difenilhidantoinato y clonacepan sin haber mostrado mejoría. El examen reveló sensibilidad y reflejo corneal estables. Se observaron contracciones crónicas faciales más marcadas en el orbicular del ojo y un espasmo persistente —contracción tónica— del músculo facial superior, sin debilidad facial. El reflejo faríngeo, el elevador del paladar, los signos de las vías largas y el cerebelo resultaron normales, de la misma manera la tomografía axial computada de cabeza.

Paciente 2: hombre de 75 años que presentó en el inicio espasmo intermitente en orbicular ocular inferior derecho. Desde diciembre de 1995, la enfermedad vino en ascenso gradual y más persistente. No había tenido mejoría con clonacepan o gabapentina. El examen neurológico mostró espasmo hemifacial derecho, sin debilidad facial. Los movimientos oculares, la audición, el reflejo corneal, la sensibilidad de la cara y los nervios craneanos bajos reportaron un índice normal. La radiografía la TAC de cráneo transcurrieron en el mismo nivel. No se practicó resonancia nuclear magnética ni angiografía.

Paciente 3: hombre de 58 años. Cursó durante cinco años con espasmo hemifacial. Inició con movimientos del lado derecho de la cara luego contracciones involuntarias alrededor del ojo ipsilateral. Había tomado carbamacepina y clonacepan. Al examen se observaban contracciones crónicas faciales y espasmo hemifacial persistente. La electromiografía (Figura 1) mostró axonopatía crónica —reducción en el patrón de interfase, con potenciales de unidad motora acelerada y polifásica de gran amplitud—. La radiografía y tomografía de cráneo fueron normales.

En los tres pacientes el historial dio signos de movimientos hemifaciales espasmódicos —de tres a cuatro años— moderadamente incapacitantes y espontáneos, sin un aparente factor causal. Pero

no había trauma craneal remoto, otoneurocirugía, síntomas de pérdida auditiva o vértigo. Ninguno de ellos tuvo alguna enfermedad sistémica, como diabetes mellitus, HAS, meningitis o enfermedad febril; tampoco se encontraron eventos semejantes dentro de la familia o adicciones personales a tabaco o alcohol. El examen no arrojó anomalías, excepto la presencia de espasmo hemifacial. Las pruebas vestibulares y el examen hematológico transcurrieron también normales.



Figura 1. Estudio electromiográfico del músculo masetero derecho durante el reposo. Paciente 3. Equipo Neuropack 2

Procedimiento

Por nuestra parte, dimos una explicación detallada a los pacientes acerca del curso que seguiría el tratamiento, y bajo consentimiento firmado, se suspendió cualquier medicamento que estuviesen tomando para el espasmo hemifacial y los sometimos a un período de lavado durante un mes. Iniciaron con una tableta de 25/250 mg de levodopa/carbidopa cada 12 h, por un mes, observamos los resultados y suspendimos el tratamiento con levodopa/carbidopa. Enseguida les dimos un placebo, también por un mes. El siguiente paso consistió en reinstalar la levodopa/carbidopa hasta que nos reportó los resultados.

Resultados

Desde las primeras dos semanas con levodopa/carbidopa, el espasmo hemifacial disminuyó en los

tres pacientes. La figura 2 muestra la actividad muscular durante el reposo de la etapa basal y la reducción de la actividad después del tratamiento en el paciente tres. Figura 3, realizada mediante el estudio electromiográfico. Luego de dos semanas de suspendida la levodopa, y durante la fase del estudio con placebo, el espasmo reapareció como en la etapa basal. Al reimplementar el fármaco, el espasmo hemifacial se dispersó de nuevo.

De esta manera, durante cuatro años los pacientes han recibido el tratamiento, con dos tabletas de levodopa/carbidopa 25/250 mg por día, sin efectos indeseables. Continúan sin molestias; la eliminación del espasmo hemifacial no es total —se redujo en 75%—, preexiste un espasmo residual intermitente que se hace evidente bajo condiciones de estrés que no dificulta su interacción; están integrados a la vida social y laboral de manera satisfactoria. De acuerdo a sus declaraciones, se sienten satisfechos por los resultados del tratamiento.

Discusión

Los resultados obtenidos en estos tres casos de espasmo hemifacial permiten demostrar la resolución de la levodopa/carbidopa en el control de la enfermedad, con una eficacia de 75%, controlado contra placebo. Cuando a un paciente se le orienta



Figura 2. Estudio electromiográfico del músculo masetero derecho durante el reposo. Paciente 3. Etapa basal



Figura 3. Estudio electromiográfico del músculo masetero derecho durante el reposo. Paciente 3. Etapa postratamiento

para que sea su propio control, tiene ventajas, sobre todo si se trata de un fármaco con acción terapéutica rápida y reversible,²⁴ como sucede con la levodopa, que tiene una vida media de una a tres horas.²³ A pesar de que la toxina botulínica se considera hasta ahora el tratamiento sintomático de elección en el espasmo hemifacial,¹³⁻¹⁵ su costo es elevado, y su respuesta a largo plazo resulta tan pobre, que dificulta su empleo.¹³ La descompresión microvascular alivia los síntomas, pero no queda libre de riesgos y recurrencia hasta dos años después, en algunos pacientes.²¹ Ciertamente ha demostrado beneficio,^{6,19} sin embargo, habrá casos en que la cirugía esté contraindicada por su alto riesgo.

Así, recomendamos el uso de levodopa/carbidopa como una alternativa de tratamiento sintomático, porque a él pueden tener acceso todas las personas. Es probable que su eficacia esté en relación con un desequilibrio bioquímico de dopamina-acetilcolina, que no se ha tomado en cuenta en la etiopatogenia de la enfermedad y solo se han propuesto teorías relacionadas con aspectos mecánicos exclusivamente para dar una explicación de la misma; sin embargo es posible que exista una combinación de factores etiológicos en los que algunos neurotransmisores, en especial la dopamina, sufran cambios en su concentración en el espasmo hemifacial, la cual se equilibra por la administración de levodopa exógena.

Desconocemos aún cuánto tiempo deberá continuarse el tratamiento; necesitamos más años de observación, para ver si es posible retirarlo sin que reaparezca el espasmo hemifacial.

Referencias

1. **Ogale SB, Chopra S, Thakur S.** Transtympanic facial nerve needling: A curative surgical option for hemifacial spasm. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;115:405-407.
2. **Digre K, Corbett J.** Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism, and treatment. *Adv Neurol* 1988;49:151-176
3. **Kobata H, Kondo A, Kinuta Y, Iwasaki K, Nishioka T, Hasegawa.** Hemifacial spasm in childhood and adolescence. *Neurosurgery* 1995;36:710-714.
4. **Jespersen JH, Dupont E, Gelineck J, Lundorf E.** Hemifacial spasm: magnetic resonance angiography. *Acta Neurol Scand* 1996;93:35-38.
5. **Illingworth RD, Porter DG, Jakubowski J.** Hemifacial spasm: a prospective long term follow up of 83 cases

- treated by microvascular decompression at two neurosurgical centres in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:72-77.
6. **Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Shields PT, Larkins MV, Jho HD.** Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1995;82:201-210.
 7. **Eidelman BH, Nielsen VK, Moller M, Jannetta PJ.** Vascular compression, hemifacial spasm, and multiple cranial neuropathy. *Neurology* 1985;35:712-716.
 8. **Inoue T, Maeyama R, Ogawa H.** Hemifacial spasm resulting from cerebellopontine angle lipoma: case report. *Neurosurgery* 1995;36: 846-850,
 9. **Hosoya T, Watanabe N, Yamaguchi K, Saito S, Nakai O.** Three-dimensional MRI of neurovascular compression in patients with hemifacial spasm. *Neuroradiology* 1995;37:350-352.
 10. **Mellick GA.** Hemifacial spasm: successful treatment with felbamate. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:392-395.
 11. **Patel J, Naritoku DK.** Gabapentin for the treatment of hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:185-188.
 12. **Cuevas C, Madrazo I, Magali3n E, Zamorano C, Neri G, Reyes E.** Botulinum toxin-A for the treatment of hemifacial spasm. *Arch Med Res* 1995;26:405-408.
 13. **Savino PJ, Maus M.** Botulinum toxin therapy. *Neurol Clin* 1991;9:205-224.
 14. **Fong YY, Chang CM.** Treatment of idiopathic hemifacial spasm with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 1992;85:55-57.
 15. **Van Den Bergh P, Francart J, Mourin S, Kollmann P, Laterre EC.** Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose dysport botulinum toxin. *Muscle & Nerve* 1995;18:720-729.
 16. **Dutton JJ.** Botulinum A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short-and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 1996;41:51-65.
 17. **Angibaud G, Moreau MS, Rascol O, Cianet M.** Treatment of hemifacial spasm with Botulinum toxin. *Eur Neurol* 1995;35:43-45.
 18. **Gardner WS, Sava GA.** Hemifacial spasm- a reversible pathophysiologic state. *J Neurosurg* 1962;19:240-247.
 19. **Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS.** Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1977;47:321-328.
 20. **Yang PJ, Higashida RT, Halbach VV, Hieshima GB, Wilson ChB.** Intravascular embolization of a cerebellar arteriovenous malformation for treatment of hemifacial spasm. *AJN-R* 1989;10:403-405.
 21. **Payner TD, Tew JM.** Recurrence of hemifacial spasm after microvascular decompression. *Neurosurgery* 1996;38:686-691.
 22. **McLean MJ.** Principles of Neuropharmacology and Therapeutics. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, editores. *Neurology in Clinical Practice. Principles of Diagnosis and Management.* Third ed. NIA USA: Butterworth Heinemann; 2000. p. 879-882
 23. **Standaert DG, Young AB.** Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. editores. 9a Edici3n. *Las bases farmacol3gicas de la terap3utica.* McGraw-Interamericana. M3xico:1996. p. 545-549.
 24. **Naranjo CA, Bustos UE.** Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaci3n de medicamentos nuevos. En: Naranjo CA, Souch PD, Bustos UE, eds. *M3todos en farmacolog3a cl3nica.* Toronto, Ontario, Canada: Organizaci3n Mundial de la Salud. Programa regional de medicamentos esenciales; 1992. p. 6-15.

